

平成 21 年 5 月 17 日現在

研究種目：若手研究（B）
研究期間：2007～2008
課題番号：19791099
研究課題名（和文）血清前立腺癌特異マーカー-pro PSA の癌予測因子としての有用性と癌の特性との関係
研究課題名（英文）Usefulness of serum prostate cancer specific marker pro PSA as a predictor of the risk of developing prostate cancer and the relationship between pro PSA and the characteristic of prostate cancer
研究代表者 山本 巧 (YAMAMOTO TAKUMI) 群馬大学・大学院医学系研究科・助教 研究者番号：00344929

研究成果の概要: pro PSA の前立腺癌診断および癌罹患予測における有用性を検討するために、前立腺針生検前の保存血清を用いて血清中の pro PSA を測定した。また、PSA 値が基準値以下の癌を疑わない時期に、pro PSA が将来の癌罹患を予測できるかを検討するため、PSA 基礎値が 4.0 ng/ml 以下で、その後の検診にて PSA の上昇を契機に癌が診断された症例群と、非癌群の PSA 基礎値測定時の保存血清を用い pro PSA を測定した。その結果、pro PSA の測定は前立腺癌診断および癌罹患予測に有用であることが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	0	1,800,000
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	450,000	3,750,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：前立腺癌、pro PSA、癌予測因子

1. 研究開始当初の背景

わが国の前立腺癌罹患数・死亡数は、近年の高齢化と生活様式の欧米化に伴い急激に増加しているが、将来もその増加傾向は続き、2000 年から 2020 年にかけて罹患数は 3.41 倍となり、肺癌に次いで 2 番目の罹患数になるとの予測がある。また、2000 年の死亡数（推定値）に対して 2020 年の死亡数の予測値は 2.80 倍となり、男性の癌の中でもっとも上昇率が高いと予想されている。

また、疫学調査によると本邦における前立

腺癌罹患率は欧米諸国の 1/5～1/10 と報告されているが、日本の前立腺癌スクリーニングにおける初回受診者の癌発見率は欧米諸国の 1/2 程度であること、さらには、我々のオランダ・エラスムス大学との共同研究の中で、4 年間の経過観察の中で PSA 値の異常化率の差が 2 倍以下であった (Ito K, et al. *Cancer* 103: 242, 2005) ことから、現時点での日本の前立腺癌罹患率は過小評価されている可能性が高い。また、現在日本では前立腺癌検診の普及率は低く、発見される前立腺癌の 30

～40%は転移癌であるのにたいして、米国においては前立腺癌検診の普及率は75%といわれ、転移癌比率は約5%で1992年以降の前立腺癌死亡率は低下している。さらに、最近前立腺癌のスクリーニングの導入により前立腺癌の死亡率が低下するとカナダとオーストリアの研究結果がでており、その中で血清腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA) は診断精度が高く、中心的役割を担っている。

また最近、PSA 基礎値 (初回検診受診時の PSA 値) という概念が提唱され、PSA 基礎値により将来の癌罹患危険率が予測できることが判明した (Ito K. et al. *J Urol* 171: 656, 2004)。さらに、PSA 基礎値が同じであれば、人種に係わらず将来の前立腺癌罹患危険率は変わらないことから、世界共通の前立腺癌罹患危険因子といえる。今後、危険群の選別と適正な受診間隔といった世界共通のスクリーニングシステム構築に極めて重要な役割を担うことになるであろう。

一方で、欧米では前立腺癌の死亡率減少効果に並行して、PSA スクリーニングで発見される前立腺癌の一部は臨床的に重要ではない癌であるといわれ、それらに対する過剰治療が行われていることから、現在治療前の様々な因子から無治療経過観察をおこない、予後を厳重に観察する研究が欧米の先進国を中心に開始されている。その際に経過観察時の PSA 倍加時間は非常に重要な癌の活動性を判定する因子であることがわかっている。

PSA の前立腺癌診断・経過観察時の重要性に疑う余地はないが、現時点での PSA を用いた前立腺癌スクリーニングシステムの問題点・改善すべき重要な点としては、1) PSA 4-10ng/ml のグレーゾーンにおいて標準的な前立腺生検法である系統的6分割6カ所生検の陽性率は20～30%であることから、不必要な生検が多くなされている、2) 臨床的に重要ではないがんの治療前診断が可能な血清マーカーはない、3) PSA 基礎値と同等あるいは相補的な役割をもつ新たな前立腺癌罹患危険予見因子がない、などがあげられる。

このような現状のなかで、血清中の PSA の前駆体のひとつである [−2] pro PSA (以下 pro PSA) は前立腺癌に癌特異的なマーカーとして近年注目を集めており、PSA 基準値以下 (4.0ng/ml 未満) および 4.0～10.0ng/ml の症例に対し、前立腺癌診断効率を改善 (診断精度を維持し、不必要な生検を極力避ける) する (Sokol1 LJ. et al. *Urology* 61: 274, 2003, Catalona WJ. et al. *J Urol* 170: 2181, 2003) との報告がなされている。また、PSA 基準値以下の症例において悪性度の高い癌や進行癌、つまり予後が悪く、より早期に治療が必要であると予測される前立腺癌の診断に有効 (Catalona WJ. et al. *J Urol* 171: 2239, 2004) との報告もある。しかし、PSA との相補

的な役割はないとの意見 (Lein M. et al. *J Urol* 174: 2150, 2005) もあり、この新しい腫瘍マーカーである pro PSA の評価は世界的にも未だ定まっていない。

我々は今までの研究の中で抗 p53 抗体およびインシュリン様成長因子 I 型 (IGF-1)、IGF 結合蛋白 III 型 (IGFBP-3) などの PSA とは異なる機序にて種々の癌で発現する PSA 非関連マーカーの前立腺癌の診断および罹患予見因子としての意義について研究を進めているが、PSA との相補的な役割は残念ながら認められていない。そこで、前述の問題点を解決すべく、我々がすでに予備的な研究のなかで前立腺癌の診断における有用性を示唆する結果が得られている pro PSA の有用性を、既存の PSA 関連マーカーである血清中遊離型 PSA (free PSA)、PSA density (PSAD) などと組み合わせて検討する。

今回の pro PSA の検討により、特に臨床的に重要な前立腺癌の診断精度が向上し、さらには前立腺癌罹患予測因子としての評価が確定すれば、本邦はもちろん、世界の前立腺癌の診断・治療システムにおける医学的意義は大きいと考え今回の研究の着想に至った。

2. 研究の目的

(1) PSA 異常症例に対する前立腺針生検適応症例の選別の際に、pro PSA の併用により診断精度を維持しつつ、不要な前立腺針生検をどの程度回避できるのかを群馬大学附属病院泌尿器科で前立腺針生検を行った症例の生検前の凍結保存血清を用いて pro PSA を測定し、明らかにする。

(2) PSA を用いた群馬県前立腺癌検診受診症例のうち、複数回受診中に前立腺癌が発見された症例を選び症例群とし、PSA の上昇を認めない非癌群を対照群として、検診初回受診時の凍結保存血清を用いて pro PSA を測定し、PSA 基礎値および既知の PSA 関連マーカーである free PSA との組み合わせで、より精度が高い前立腺癌罹患予測因子の同定を試みる。

3. 研究の方法

(1) 群馬大学附属病院泌尿器科で PSA・直腸診・経直腸的前立腺エコーのいずれかにて前立腺癌が疑われ、PSA 20ng/ml 未満で前立腺針生検を行った 308 例にたいし、生検前の保存血清 (−80℃にて保存) を用いて血清中の pro PSA を測定した。前立腺針生検法は全例見逃し癌の少ない多数カ所生検 (年齢、前立腺重量により 8カ所～20箇所 + α の前立腺針生検を行う) を行い、癌・非癌症例をより正確に把握した。Pro PSA の測定は精度の高い測定法を確立しているベックマン・コールター株式会社のラボラトリーにて行った。さらに既知の前立腺癌腫瘍マーカーである free PSA

も同時に測定し、前立腺癌症例・非癌症例について pro PSA および total PSA、free PSA、PSAD (total PSA/前立腺体積) を組み合わせた PSA 関連マーカーの前立腺癌診断における有用性を明らかにするため、receiver operating characteristic (ROC) カーブによる癌特異性、感度の評価を行った。

(2) PSA 値が基準値以下の臨床的に前立腺癌を疑わない時期に、pro PSA および total PSA、free PSA を組み合わせた PSA 関連マーカーが将来の癌罹患を予見できるか否かを検討した。本研究での重要点は、対照群の症例抽出の段階で、最終検診受診の時点で見逃された前立腺癌症例のコンタミネーションを避け、さらに将来にわたり、前立腺癌罹患の危険の少ない症例を抽出する、ということに他ならない。そのため今回の対照症例の抽出の際には、検診初回受診時の年齢と PSA 基礎値をマッチさせた症例の中から、最終検診受診時の PSA 値が 4.0 ng/ml 以下かつ年較差 PSA 値 (PSAV) が 0.2 ng/ml/年より低い症例を抽出する。これにより、将来の前立腺癌罹患危険の低い症例の抽出が可能になると予測される (Fang J, et al. *Urology* 59: 889, 2002)。さらにその中で、経過観察中の最終観察時の PSA 値の絶対値がより低い症例を経過観察の長い症例順に抽出することが重要である。研究対象は、群馬県前立腺癌検診受診者のうち、PSA 基礎値が 4.0 ng/ml 以下で、その後の検診にて PSA の上昇を契機に癌が診断された 72 症例 (症例群) と、初回受診時の年齢 (±1 歳) と PSA 値 (±0.2 ng/ml) を各 2~3 例ずつマッチさせた非癌症例 196 例 (対照群) である。対照群は年較差 PSA 値 (PSAV) が 0.2 ng/ml/年より低い症例を抽出した。全症例において PSA 基礎値が測定された時点の凍結保存血清を用い pro PSA、free PSA、total PSA を測定した。

4. 研究成果

(1) PSA20ng/ml 未満の症例 308 を対象として検討した。生検時平均年齢は 66.4 歳、total PSA 中央値は 5.91ng/ml (0~4.0 ng/ml : 71 例、4.1~10.0ng/ml : 171 例、10.1~20.0ng/ml : 66 例)、pro PSA 中央値は 12.58pg/ml (3.15~97.63pg/ml)、free PSA 中央値は 0.92ng/ml (0.23~5.34ng/ml) であった。癌発見率は 27.6%であった。

%pro PSA (pro PSA / free PSA)、%free PSA (free PSA / total PSA)、PSAD、total PSA の ROC カーブ下面積はそれぞれ 0.754、0.718、0.722、0.617 となり、%pro PSA の ROC カーブ下面積は、いずれの ROC カーブ下面積よりも大きくなった。

また、PSA10ng/ml 未満の症例 242 例においても同様に検討した。生検時平均年齢は 65.6 歳 (37~82 歳)、total PSA 中央値は 5.16ng/ml

(0~3.9:63 例、4.0~5.9:95 例、6.0~9.9:84 例)、free PSA 中央値は 0.80ng/ml (0.23~3.57ng/ml)、pro PSA 中央値は 11.04pg/ml (3.15~97.63) であった。癌発見率は 21.9%であった。

%pro PSA、%free PSA、PSAD、total PSA の ROC カーブ下面積はそれぞれ 0.719、0.673、0.661、0.511 となり、%pro PSA の ROC カーブ下面積は、PSA10ng/ml 未満の症例においてもいずれの ROC カーブ下面積よりも大きくなった。

このことから、pro PSA の測定は前立腺癌と良性前立腺疾患との鑑別向上に寄与する、つまり、不要な前立腺針生検を回避することができる可能性が示唆された。

(2) 症例群と対照群の平均年齢は、67.3 歳および 67.4 歳で、PSA 基礎値の平均は 2.74ng/ml および 2.73ng/ml であった。症例群の癌発見までの平均期間および対照群の平均観察期間は 3.64 年および 2.95 年であった。症例群および対照群の %free PSA の平均値 (中央値) は 0.142 (0.123) および 0.206 (0.180) となり、症例群で有意に低かった。

また、症例群および対照群の %pro PSA の平均値 (中央値) は 32.84 (27.19) および 20.55 (18.04) となり、症例群で有意に高かった。

さらに %free PSA および %pro PSA の ROC カーブによる評価を行ったところ、ROC カーブ下面積が 0.7285 および 0.7181 となり、ほぼ同等であった。しかし、感度 80%以上においては、%pro PSA の ROC カーブ下面積は %free PSA の ROC カーブ下面積よりも大きくなり、その有用性が高いと思われた。

我々は、過去に %free PSA が前立腺癌予見因子として有用であることを報告している (Ito K, et al. *UROLOGY* 61: 760, 2003) が、今回の検討において %pro PSA は、%free PSA と比較して、ほぼ同等またはそれ以上に前立腺癌の罹患予測因子として有用であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 2 件)

- ① 山本 巧、伊藤一人、武智浩之、宮久保真意、大井 勝、鈴木和浩 PSA10ng/ml 未満での pro PSA の前立腺癌診断における有用性、第 23 回前立腺シンポジウム、2008.12.14、東京
- ② 山本 巧、伊藤一人、武智浩之、宮久保真意、大井 勝、鈴木和浩 前立腺腫瘍マーカーとしての pro PSA の有用性、第 73 回日本泌尿器科学会東部総会、2008.9.20、東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 巧 (YAMAMOTO TAKUMI)
群馬大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：00344929

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：